

BEST AVAILABLE COPY

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/085

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00806216.1

[43] 公开日 2002 年 5 月 1 日

[11] 公开号 CN 1347316A

[22] 申请日 2000.4.12 [21] 申请号 00806216.1

[30] 优先权

[32] 1999.4.13 [33] KR [31] 1999/13613

[32] 1999.6.16 [33] KR [31] 1999/23347

[86] 国际申请 PCT/KR00/00337 2000.4.12

[87] 国际公布 WO00/61131 英 2000.10.19

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.15

[71] 申请人 科技基因有限公司

地址 韩国汉城市

共同申请人 生物协作有限公司

[72] 发明人 金永姬 宋东根 徐洪源 许星五

[74] 专利代理机构 北京北新智诚专利代理有限公司

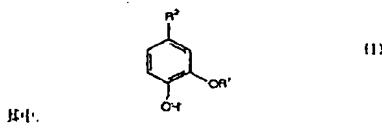
代理人 鲁兵

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图页数 11 页

[54] 发明名称 含羟基肉桂酸衍生物或其等同物的当归属植物提取物用于防止和治疗痴呆的化合物

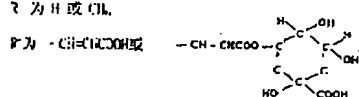
[57] 摘要

一种用于预防和治疗痴呆的化合物，包括如化学式 I 所示的羟基肉桂酸衍生物，前胡醇，其药剂可接受的盐或含等同物的当归属植物的提取物的：其中 R¹ 为 H 或 CH₃，R² 为 -CH=CHCOOH 或 (a)。



R¹ 为 H 或 CH₃

R² 为 -CH=CHCOOH 或

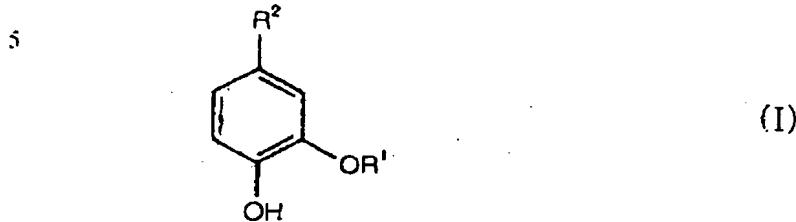


ISSN 1008-4274

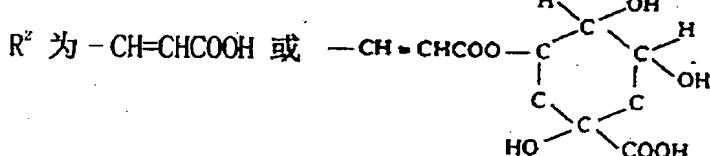
知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

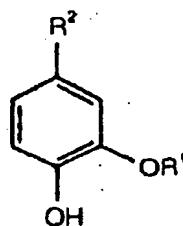
1. 一种防止和治疗痴呆的化合物, 包括如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物或其药剂可接受的盐:



其中R¹为H或CH₃,

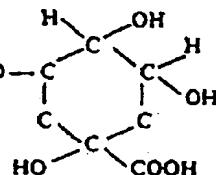


2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中的如化学式I所示的羟基肉桂酸为阿魏酸或异阿魏酸。
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中还包括前胡醇。
- 15 4. 一种防止和治疗痴呆的化合物, 包括前胡醇或其药剂可接受的盐。
5. 一种防止和治疗痴呆的化合物, 包括含化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物或前胡醇的当归属植物的提取物。
6. 根据权利要求5所述的化合物, 其中的提取是通过用低度乙醇提取当归属植物的根制备。
- 20 7. 根据权利要求5或6所述的化合物, 其中的当归属植物是选自大当归, 东当归和当归。
8. 一种防止和治疗痴呆的食物化合物, 包括如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物或其药剂可接受的盐:



(I)

其中

5. R' 为 H 或 CH_3 , R^2 为 $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ 或 $-\text{CH}=\text{CHCOO}-$ 

9. 根据权利要求8所述的食物化合物，其中的如化学式I所示的羟基肉桂酸
10 为阿魏酸或异阿魏酸。

10. 根据权利要求8所述的食物化合物，其中还包括前胡醇。

11. 一种防止和治疗痴呆的食物化合物，包括前胡醇或其药剂可接受盐。

12. 一种防止和治疗痴呆的食物化合物，包括含化学式I所示的羟基肉桂酸衍
生物或前胡醇的当归属植物的提取物。

15 13. 根据权利要求12所述的化合物，其中的提取是通过用低度酒精提取当归
属植物的根制备。

14. 根据权利要求12或13所述的化合物，其中的当归属植物是选自大当归，
东当归和当归。

说 明 书

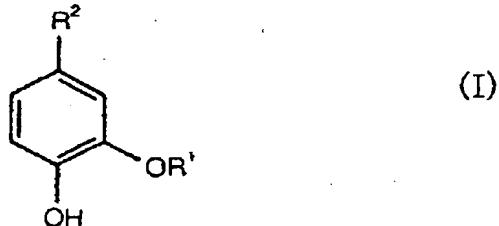
含羟基肉桂酸衍生物或
其等同物的当归属植物提取物用于防止和治疗痴呆的化合物

5

技术领域

本发明涉及一种防止和治疗痴呆的化合物，包含化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物，前胡醇及其药剂可接受的盐或含其等同物的当归属植物提取物的化合物：

10



其中，

R¹ 为 H 或 CH₃，

15

R² 为 -CH=CHCOOH 或 -CH=CHCOO-

背景技术

近年来，越来越多的老年人受到老年痴呆的折磨，如阿尔茨海默病。
 据报告 (Selkoe, Annu. Rev. Neurosci., 17, 489-517 (1994)), 大脑
 中 β -淀粉样蛋白 ($A\beta_{1-42}$) 产生神经毒性，是发生阿尔茨海默病的原因之一，因
 此，人们在开发通过保护大脑细胞不受 β -淀粉样蛋白的毒性侵害，防止或治
 疗治疗阿尔茨海默病的药物进行了许多努力，但还没有研制出有效果的药

物。

本发明人一直致力于开发用于痴呆的药物，并出乎意料地发现，在韩国用于治疗心、肝、脾疾病的大当归 (*Angelicae gigas Nakai*) 提取物，在预防和治疗痴呆方面有很高的活性。

5

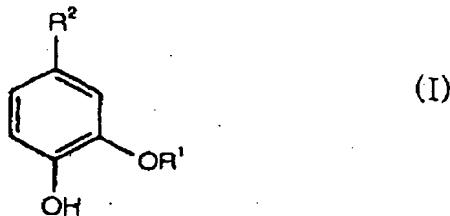
发明内容

因此，本发明的一个目的是提供用于预防和治疗痴呆的药用化合物。

本发明的进一步目的是提供用于预防和治疗痴呆的食物化合物。

根据本发明的一个方面，提供了一种用于预防和治疗痴呆的药用化合物，包括化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物，前胡醇，及其药剂可接受的盐或含其等同物的当归属植物提取物的化合物：

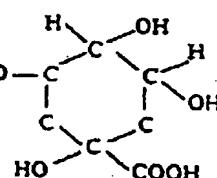
15



其中，

R¹ 为 H 或 CH₃，

R² 为 -CH=CHCOOH 或 -CH=CHCOO-



20

附图简要说明

根据下面对本发明的描述，可以表明本发明的上述和其他目的，相应

的附图分别为：

图1A 和1B: 高压液相色谱分析 (HPLC) 的色谱确定在大当归提取物中存在前胡醇和阿魏酸。

图 2: 施用了大当归提取物的实验鼠改变施用提取物剂量 (图2A) 和
5 施用时间 (图2B) 的被动回避行为实验结果;

图3: 施用了阿魏酸的实验鼠改变阿魏酸施用剂量 (图3A) 和施用时
间 (图3B) 的被动回避行为实验结果;

图4A和4B: 分别为施用了阿魏酸的实验鼠在Y-迷宫实验中改变施用时
间的交替行为 (%) 和进入支臂的次数;

10 图5: 施用了阿魏酸或异阿魏酸的实验鼠被动回避行为实验结果;

图6a至6c: 分别为使用了不同剂量前胡醇的实验鼠, 在Y-迷宫实验中观
察被动回避行为、交替行为 (%) 和进入支臂的次数的结果;

图7a和7b: 观察施用了阿魏酸和前胡醇的实验鼠的被动回避行为实验的
阿魏酸和前胡醇之间的配合作用;

15 图8a至8f: 施用 β -淀粉样蛋白 (1-42) 1天后, 实验鼠梨状皮层和杏仁核中
免疫组织化学染色的显微照片;

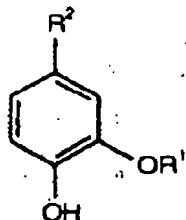
图9a至9c: 施用 β -淀粉样蛋白 (1-42) 5天后, 实验鼠间隔核中胆碱乙酰
基转移酶 (ChAT) 的免疫组织化学染色的显微照片;

20 图10: 来自原鼠皮质培养的阿魏酸对 β -淀粉样蛋白所致的乳酸脱氢酶
(LDH) 缺少的抑制作用。

发明内容

本发明提供了一种用于预防和治疗痴呆的药用化合物, 包括如化学式I

所示的羟基肉桂酸衍生物或其药剂可接受盐：

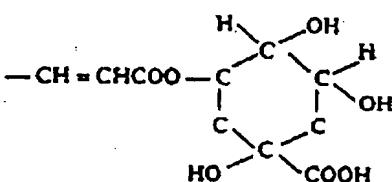


(I)

5 其中，

R¹ 为 H 或 CH₃，

R² 为 -CH=CHCOOH 或



10 化学式I所示的典型的羟基肉桂酸衍生物包括阿魏酸、异阿魏酸、绿原酸和咖啡酸。

本发明还提供了一种用于预防和治疗痴呆的药用化合物，包括前胡醇或其药剂可接受的盐。

根据“从传统药材开发新药的方法”(由Seoul National University 15 Natural Products Research Institute, Korea出版)描述的方法，阿魏酸和前胡醇可从当归属植物中分离，或根据Merck Index描述的方法合成。另外，阿魏酸已经商用，并且其他羟基肉桂酸衍生物可用现有技术已知的简单方法从阿魏酸制备。还有，它们根据现有技术已知的传统方法，可转化为各种药剂可接受的盐，例如，无机盐如钠、钾、镁和钙的盐，和用当归酸、赖 20 氨酸、乙醇胺、N, N' -二苄基乙烯基二胺或 α -维生素E衍生的有机盐，或用三萜乙醇或植物固醇如环阿屯醇衍生的酯(谷维素)。

另外，本发明还提供了一种预防和治疗痴呆的药用化合物，包括含有如

化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物或前胡醇的当归属植物的提取物。本发明中使用的当归属植物包括大当归、东当归和当归。

本发明的提取物可通过任何传统方法用适当的溶剂如酒精提取。例如，低度的酒精如甲醇和乙醇，最好为80%的甲醇，加入到当归属植物的根，该混合物在温度15至80°C，最好30至55°C，时间15分钟至48小时，最好30分钟至12小时下进行提取。得到的提取物根据提取物的总重量，分别含有0.01至0.9重量%和0.1至10重量%的阿魏酸和前胡醇。另外，提取物还可以用有机溶剂，如丙酮、氯仿和亚甲基氯化物进行制备，并可在低压下经干燥制成粉末。

如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物在10预防和治疗实验鼠的阿尔茨海默病例痴呆方面有相同效力：施用本发明的化合物在预防和治疗实验鼠由直接在实验鼠大脑脑室施用β-淀粉样蛋白(1-42)注射诱发的记忆缺损是有效的。

检查在对照鼠由大脑脑室注射β-淀粉样蛋白(1-42)诱发的组织学变化的免疫组织化学染色结果表明，OX-42，一小胶质标记在大脑皮层暂时增加15然后回到常规状态。另外，还观察到当施用β-淀粉样蛋白(1-42)时，胆碱乙酰基转移酶(ChAT)，一种酶合成的乙酰胆碱降低。

作为对比，先前在施用β-淀粉样蛋白(1-42)前被施用如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物的实验鼠，OX-42水平与对照组相比低很多。另外，用对照组观察，使用了本发明化合物的实验鼠没20有测出ChAT的浓度减低。

因此，如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物，在β-淀粉样蛋白(1-42)造成的神经毒性感应和防止β-淀粉样蛋白

(I-42) 造成的ChAT减少方面，在通过抑制小胶质的活性，保护大脑组织，预防和治疗痴呆起了重要的作用。

此外，除了其保护功效，如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物，在老鼠毒性实验表现出很小的毒性并对肝脏功能没有不利的效果。

一种用于预防和治疗痴呆的药用化合物，可将如化学式I所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物与药剂可接受的赋形剂或载体混合，或与药剂可接受的稀释剂根据任何传统工艺稀释进行制备。适宜的载体、赋形剂和稀释剂的例子为乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、赤藻糖醇、麦芽糖醇、淀粉、金合欢属植物树胶、海藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、甲基羟基苯甲酸盐、丙基羟基苯甲酸盐、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂还可包括填充物、抗凝剂、润滑剂、湿润剂、香味剂、乳化剂、防腐剂及有类似作用的材料。本发明的药物组合物能够被制成制剂，当以本领域公知的任何方式给哺乳动物施用后，其提供快速、持速或缓释的活性组分。因此，该产品可以有各种成品形式，例如，片剂、丸剂、粉剂、药囊、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆、汽雾剂、软或硬的胶囊、无菌注射溶液、无菌包装粉剂以及其他类似形式。

本发明的药用化合物可以通过各种途径施用，包括口服、透皮施用、皮下注射、静脉内施用和肌肉内施用。对于人体，式I所示的羟基肉桂酸衍生物的典型日服用剂量可分别为0.5至50mg/kg体重，0.3至30mg/kg体重和5至500mg/kg体重，可以单剂量施用或者分剂量施用。然而，应当理解，活性成份的实际用量应该取决于各种相关因素，其中包括患者的治疗情况、施用途径的选择、患者的年龄、性别

和个体体重上的差异以及患者症状的轻重程度。因此，上述的施用剂量并不限制本发明的范围。

另一方面，为了预防和治疗痴呆，如化学式 I 所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物可以作为添加剂或饮食补充剂与食品结合。因此，本发明还提供了一种含有有效量的如化学式 I 所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或含等同物的当归属植物的提取物，对于预防和治疗痴呆有效的食物化合物。食物可包括不同食品；饮料；口香糖；茶；果；复合维生素；和健康食品。

为了制备具有预防和治疗痴呆活性的食物，化学式 I 所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物可在准备食物或烹调时与原料混合。

在本例中，化学式 I 所示的羟基肉桂酸衍生物、前胡醇或当归属植物的提取物在食物中的含量可分别为从 0.05 至 10 重量%，0.05 至 10 重量% 和 1 至 40 重量%。

下面的例子是为了进一步说明本发明的，并不限制本发明的范围。

另外，下面给出的固体中固体，液体中液体和液体中固体的百分比分别为重量/重量，体积/体积和重量/体积，所有进行的反应均在室温下完成，除非另外特别指出。

参考例 1：向大脑脑室注射

根据 Laursen & Belknap (J. Pharmacol. Methods, 16, 20 355-357 (1986)) 描述的方法完成给实验鼠施用 β -淀粉样蛋白 (1-42)。具体为，将 5 μ l 含 1.85 μ g β -淀粉样蛋白 (1-42) 的磷酸盐缓冲盐水装入配有 26 计量针 (gauge needle) 的 50 μ l 汉密尔顿 (Hamilton) 注射器，针头插入实验鼠的前囱，然后在那里施用 β -淀粉样蛋白 (1-42) 溶液。对照组的每只鼠